

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第74回会合議事録

1. 日時 平成30年7月9日（月） 14:00～16:40

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（プロパニル）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

松本座長、義澤座長代理、久野専門委員、中島専門委員、増村専門委員、
山本専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

川島事務局長、吉田評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、
宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、
吉田技術参与

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 プロパニル農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配付資料 プロパニル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから、第74回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解・御協

力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方7名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。7月1日付で山本委員を除く6名の委員が新たに就任いたしております。

このたび委員長に再任されました佐藤委員長です。

委員に再任されました吉田緑委員でございます。

新たに委員に就任されました川西委員でございます。

このほか、本日は御欠席でございますが、堀口委員が再任され、香西委員と吉田充委員が新たに就任しております。

なお、委員長代理には山本委員が着任されております。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬プロパニルの食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まず、事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、プロパニル農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料といたしまして、1枚紙のものですけれども、過去に審議された血液学的パラメータに影響の出る剤の記載例を御用意しております。御審議の際に御参考にいただければと思います。

資料は以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○松本座長

資料のほうはよろしいでしょうか。

続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事について専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○松本座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○松本座長

ないようですので、それでは農薬（プロパニル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門職

それでは、御説明いたします。

資料2をお願いいたします。農薬評価書プロパニルになります。

3ページをお願いいたします。審議の経緯でございますけれども、本年5月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請を受けたものでございます。

6ページをお願いいたします。本剤の概要になりますけれども、本剤は除草剤となります。

27行目から開発の経緯を記載しておりますけれども、我が国においては、過去、農薬登録がございましたが、2007年に一度登録失効しているものになります。今回、改めて農薬取締法に基づいて直播水稻に対する農薬登録申請及び魚介類への基準値設定の要請がなされております。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているものでございます。

8ページをお願いいたします。9行目から1. 動物体内運命試験について記載をしております。

まず、ラットを用いた試験になりますけれども、全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されております。T_{max}でございますが、低用量では0.25～0.5時間、高用量投与群で24時間という結果になっておりまして、低用量投与群では速やかな吸収が認められております。

25行目から吸収率を記載しております。低用量投与群で80%前後、高用量投与群でも85%前後と算出されております。

9ページ、1行目から分布になります。結果は表2に示されております。組織中残留放射能濃度でございますけれども、肝臓、脾臓、腎臓及び血液中に比較的高く認められております。

10ページ、1行目から代謝になります。結果は表3に示されております。尿中の主要代

謝物としてF、G、H及びJ、あと高用量単回経口投与群ではEも認められております。また、糞中の主要代謝物としてはE、K、Lが認められております。

11行目からラットにおける主要代謝経路を記載しておりますけれども、中島先生より2点修正案をいただいております。まず①の「ジカルボニル体の生成」という部分、あと②で「アミド結合の開裂」という修正案をいただいております。

それに対して小澤先生から、中島先生の「アミド結合の開裂」というコメント、私もそのように思いますというコメントをいただいているところです。

おめぐりいただいて、11ページ、3行目から排泄になります。結果は表4に示されております。投与放射能は主に尿中に排泄されたという結果になります。

12ページに行ってください、1行目からヤギの代謝試験になります。結果は表5に示されているとおりでして、まず乳汁中ですが、未変化のプロパニルは認められず、代謝物F、G、H、I、K、L及びZが10%TRRを超えて認められております。また、組織中에서도ございますけれども、こちらは未変化のプロパニルのほかに代謝物G、H、J、K、L、N、Y及びI又はJの遊離酸が10%TRRを超えて認められております。

13ページ、5行目からニワトリの代謝試験について記載をしております。結果は表6に示されているとおりでして。

こちらは、まず中島先生から、12行目経時的の「経」という漢字が違うということで修正案をいただいているところです。

結果でございますけれども、組織及び卵中の成分として、未変化のプロパニルのほかに代謝物A、L、N及びZAが10%TRRを超えて認められております。

14ページ、4行目からヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路をまとめて記載しております。こちらもラットと同様に、中島先生から「ジカルボニル体」という部分、あと「アミド結合の開裂」という部分、修正案をいただいております。

また、網かけの部分でございますけれども、抱合反応の後です。括弧として「アセチル、硫酸又はグルクロン酸抱合」という事務局案に対して、中島先生から、アセチル化としてはどうでしょうかという御意見をいただいております。小澤先生からは、アセチル化抱合とは言わないので、アセチル化の「化」は不要ではないでしょうかという御意見をいただいているところです。

動物代謝はここまでになります。よろしくお願いたします。

○松本座長

ありがとうございました。

動物体内運命試験について、まず、御指摘いただいたところの確認からさせていただこうと思います。10ページの12行目ですけれども、中島先生から2か所御修正いただいております。この点はこれでよろしいでしょうか。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

小澤先生からも、それで結構ですというお返事をいただいています。

次が、13ページの12行目の経時的にと、これは言葉の修正ですので、これはよろしいかと思えます。

その次に、14ページの5行目、6行目のところですが、アセチル化にしてはどうかという点について、中島先生、いかがでしょうか。

○中島専門委員

もともと「抱合化（アセチル、硫酸又はグルクロン酸抱合）」と書かれておりましたので、抱合化とはまず言わないので、抱合反応に直しました。アセチル抱合とは言わないので、アセチル化に直したのですけれども、アセチル化抱合とも言わないので、小澤先生のコメントも受けて、そうしますと「それらに続く抱合反応」も外してしまって、「それらに続くアセチル化、硫酸又はグルクロン酸抱合」にしたほうがすっきりするかなと思えました。いかがでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

「それらに続くアセチル化、硫酸又はグルクロン酸抱合であると考えられた」とするということですね。

事務局、これでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

ありがとうございました。

一応、動物代謝のところでは御指摘いただいたのはこれだけですが、全体を通して中島先生、何かコメントとございますか、この剤の特徴のようなことがもしあれば御報告いただければと思います。

○中島専門委員

高用量、低用量で吸収の程度に差があるわけでもなく、代謝も進みますし、特に気になる点はないかなと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、特にないようですので。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

中島先生に2つ伺いたいのですけれども、今回、今後出てくる毒性のことに絡んで、代謝経路として今、①と②の2つあると。どちらのほうメインになるのでしょうかという

ことが1点と、血液に結合するのは、やはり今後の毒性プロファイルに関連しているのか。後でよいので教えていただけると、多分、皆さんの毒性の解釈の助けになると思いますので、よろしくお願いします。

○松本座長

それでは、議事を進めさせていただいて、後ほどまたお尋ねすることいたします。

それでは、植物代謝のほうをお願いします。

○藤井専門職

15ページをお願いいたします。2. 植物体内運命試験になります。

まず初めに、16ページの4行目から【事務局より】として、この試験は用語の使い方について、一部ドシエの記載から事務局案で修正をさせていただいておりました。そのことについて渡邊先生から、いずれも了解いたしましたというコメントをいただいているところ です。

15ページにお戻りいただいて、本多先生から、【事務局より】で書いた部分について修正漏れがございまして、19行目「わら」という部分を「茎葉部（成熟期）」に修文いただいているところ です。

この稲の植物体内運命試験でございますけれども、処理放射能の大部分が抽出残渣に存在して、代謝物Aと代謝物Aのグルコース抱合体が地上部(処理4週後)で合計して10%TRRほど認められているという結果になります。

16ページ、6行目から稲の植物体内運命試験の2本目になります。これは先ほどの1本目の試験で得られた試料を用いて、さらに段階的な抽出を行っているというものになります。こちらでも代謝物Aと、あとNが認められているところ です。

18行目です。こちらもすみません、事務局の修正漏れがございまして、本多先生から、「玄米」という部分を「精米」に御修文いただいているところ です。

17ページ、4行目からの【事務局より】のところ です。この試験についても、一部用語の修正を事務局のほうで行っておりまして、渡邊先生から、了解しましたとコメントをいただいております。

6行目から稲における主要代謝経路を記載しております。「側鎖の開裂」としている網かけ部分について、渡邊先生から「アミド結合の加水分解」と表記するのがベターですとコメントをいただいております。

また、中島先生からは「アミド結合の開裂」に修正してはどうでしょうかというコメントをいただいているところ です。

18ページをお願いいたします。環境の試験になります。まず、好氣的湛水土壤中運命試験になります。結果としては、非滅菌土壌区、滅菌土壌区、いずれでも分解物Aが認められております。推定半減期は2日程度と算出されております。

23行目から土壌吸脱着試験①になります。結果は24行目から記載しているとおりです。

32ページから分解物Aを用いた土壌吸脱着試験になります。こちら結果は、33行目か

ら19ページ、1行目に記載をしているとおりです。

19ページ、4行目から4. 水中運命試験になります。

まず、加水分解試験でございますけれども、結果は9行目に記載しているとおり、プロパニルの加水分解は認められませんでした。

14行目から緩衝液を用いた水中光分解試験になります。

16行目、本多先生から、この試験は自然光を用いた試験なので、光強度のところに「平均」をつけたほうがよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

30行目からは自然水を用いた試験になります。

20ページの1行目と3行目の部分です。それぞれ本多先生から、修正、また「処理15日後に」という言葉を追記するほうがよいのではないかと思いますというコメントをいただいているところです。

10行目から5. 土壌残留試験になります。結果は表9に示されているとおりでございます。

20行目からは6. 作物等残留試験になります。

まず、作物残留試験の結果でございますが、プロパニル及び代謝物Aを分析対象化合物として試験が行われた結果、プロパニルの最大残留値は、いずれの試料においても定量限界未満でございました。また、代謝物Aでございますけれども、こちらは稲わらで最終散布90日後に0.40 mg/kg認められております。ただ、可食部（玄米）においては、全て定量限界未満という結果でございました。

31行目からは魚介類における最大推定残留値について記載をしております。

残留までは以上になります。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

今日は本多先生が欠席されていますので、修文のあったところについて、渡邊先生に御回答いただこうかと思っておりますので、よろしく願いします。

まず、15ページの19行目の字句の修正ですけれども「茎葉部（成熟期）」と、これはこれでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

よろしいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、【事務局より】として2つ確認したところがあるのですが、先生からは了解しましたということで、これもこれでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

結構でございます。

○松本座長

それから、16ページの18行目に「精米」という言葉、これも言葉の修文だけということ
でよろしいのでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

17ページの6行目ですけれども、渡邊先生と中島先生から御意見いただいているので
すが、植物と動物で若干の違いがあるのでしょうか。ここはどうでしょうか。

渡邊先生、どうでしょうか。

○渡邊専門委員

ここは別に開裂でも、要は結局、「側鎖の開裂」だとよくわからなかったので、アミド
結合が明らかに切れているので、アミド結合の加水分解ないし開裂という表現でいいと思
うのですけれども、ここは動物のほうの代謝と代謝の形式が同じなので、開裂という言葉
に統一して表記しても全然結構だと思います。

○松本座長

中島先生、いかがでしょうか。

○中島専門委員

どちらでもいいです。

○松本座長

わかりました。

事務局、どうでしょうか。

○横山課長補佐

開裂のほうの意味も大きいので、差し支えなければ、開裂のほうでよろしいというこ
とであれば、そういったことで書いている例が多いかと思います。

○松本座長

わかりました。

それでは、開裂ということにさせていただくことでよろしいでしょうか。

そうしましたら、次ですけれども、19ページの16行目に、自然光なので「平均」をつけ
たほうがよいのではないかと。これは渡邊先生、このとおりでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

本多先生の御意見で結構だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、20ページの1行目に数値の修正がされていて、3行目に処理15日目というこ
とを追記したほうがよいのではないかとということなのですが、この点についてはどうでし
ょうか。

○渡邊専門委員

これでよろしいかと思えます。

○松本座長

ありがとうございました。

そこまでが御意見をいただいたところなのですが、植物体内運命試験の全体を通して、渡邊先生、特にこの剤はこういう特徴があるというようなコメントがもしございましたら。

○渡邊専門委員

可食部等については、特に大きい残留等々は認められていないので、特段問題のない動きをするのかなという印象を持っております。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

可食部にはそれほど残留されていないということで、大事な情報だと思います。

それでは、一般薬理試験のほうへ、事務局、お願いいたします。

○藤井専門職

21ページ、6行目から7. 一般薬理試験になります。結果は表10に示されているとおりでございまして、中枢神経であるとか循環器系、腎機能で影響がみられております。

22ページ、3行目からの事務局ボックスをお願いいたします。2点お伺いさせていただいております。

まず1点目ですけれども、自発運動量への影響について、ドシエでは125 mg/kg体重投与群で減少傾向が認められていたと記載があったのですけれども、用量相関性がなく、ばらつきも大きいということから、投与後0～360分の結果に基づいて500 mg/kg体重を作用量としました。このことについては、いずれの先生方からも、了解しましたというコメントをいただいております。

また、②として一般薬理の試験はいずれも片性5匹での実施でございまして、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということについても、いずれの先生方からも、事務局案に同意しますという回答をいただいております。

また、義澤先生から、なぜ雌のみで実施をしているのでしょうかというコメントをいただいておりますけれども、ガイドラインに基づけば、原則雌を試験に用いるとされておりました、ただ、ほかの毒性試験の結果から雄の感受性が高いと判断される場合には雄を用いることもあるということになります。

22ページ、5行目から8. 急性毒性試験になります。

結果は次のページ、表12に示されております。こちらについては特段、先生方からコメント等はいただいております。

24ページ、3行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験になります。

結果はいずれも刺激性、皮膚感作性ともに認められておりません。こちらはいずれの先

生方からも、コメント等はいただいているところがございます。

急性毒性試験まで以上になります。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

毒性関係の先生で、本日、平林先生と山手先生が御欠席なので、そのことを含めてよろしく申し上げます。

一般薬理試験ですけれども、自発運動量への影響ということで、125 mg/kg体重の変化をどうするかという点の一つ。それともう一つは、30 mg/kg体重以上で一般状態の悪化をしているけれども、その点を急性参照用量のエンドポイントにするかということで、いずれの先生からも、事務局案のとおりで結構ですということでした。

1件、義澤先生から一般薬理試験のことで若干のコメントをいただいているのですけれども、よろしくお願いいたします。

○義澤座長代理

すみません。きちんとガイドラインを読んでおけばこういう質問をしなかったと思うのですが、申し訳ございませんでした。理由は先ほどいろいろ教えていただきましたので、ありがとうございます。

○松本座長

特に一般薬理試験についてはコメントがないということで、次に行かせていただきます。

急性毒性試験についてですけれども、今、事務局から御説明がありましたように、ラットの経口のLD₅₀値が雄で1,300 mg/kg、雌で960 mg/kgということで、急性参照用量の設定を考えると基準となる値が1,000 mg/kgですので、非常に微妙なところにLD₅₀値があるところをまず1つ御認識いただければと思います。

それから、刺激性と皮膚感作性ですけれども、両方ともネガティブであったという報告でした。特に急性参照用量については、もちろん後で戻りますけれども、毒性の先生方、薬理試験で何か御追加等がございますか。よろしいでしょうか。

それでは、亜急性毒性試験のほうをお願いいたします。

○藤井専門職

24ページの11行目から10. 亜急性毒性試験になります。

まず12行目、ラットの90日亜急性毒性試験の1本目になります。この試験以降、本剤は血液毒性がございまして、多くの試験でメトヘモグロビンが測定されているところになります。結果については、25ページの表14に示されております。この中で4,000 ppm投与群の雌で認められた好酸球数の減少について、松本先生から、削除するという修正案をいただいているところです。

3行目からの事務局ボックスをお願いいたします。2点、事務局からお伺いをさせていただいております。まず1点目でございますけれども、160 ppm投与群の雌雄で認められた脾臓のヘモジデリン沈着、あと、同投与群の雌で認められた網状赤血球数の増加につ

いては、赤血球系パラメータの変化が軽微でございましたので、いずれも毒性所見とせず、800 ppm以上投与群について毒性所見といたしましたというところについて、全ての先生方から、事務局案に同意しますという回答をいただいております。ただ、山手先生からは、この剤が溶血性貧血を起こす毒性があるという議論をした上で、事務局案に同意しますというコメントをいただいているところです。

②でございますけれども、800 ppm以上投与群の雌雄で投与1週に体重増加抑制が認められております。800 ppm投与群では変化が軽微でございまして、4,000 ppm投与群では投与初期から摂餌量減少が認められ、摂餌忌避の可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということについて、こちらもいずれの先生方からも、事務局案に同意しますという回答をいただいております。

表14の4,000 ppm投与群の雌雄で認められた「大腿骨骨髓赤血球系細胞充実性増加」というところを網かけにしておりますけれども、松本先生からは、この部分について、「大腿骨赤芽球増加又は増多」としてはどうでしょうか。平林先生からは、「大腿骨赤芽球増多」がよいと思います。義澤先生からは、「大腿骨骨髓赤血球系細胞密度増加」としてはどうでしょうかという御意見をそれぞれいただいているところでございます。

また、義澤先生から、この試験において4,000 ppmの回復群で脾臓のヘモジデリン沈着の程度が軽減しているのので、その旨を本文中に記載しておくべきだと思いますというコメントをいただいております。

24ページに戻っていただいて、23行目から、義澤先生のコメントに基づき、事務局で修正を入れさせていただいております。

24行目の中ごろから後半「回復傾向が認められた」となっておりますが、「認められた」の誤記でございます。申しわけございません。

同じパラグラフの中で、松本先生から、「回復期間終了後」としているところは「終了時」でしょうかというコメントをいただいて、その部分についても修正を入れさせていただいております。

また、義澤先生から、脾臓のヘモジデリン沈着に関しまして、グレード評価したデータがあれば提供してほしいですというコメントがございました。この点について確認をいたしましたところ、Fisher検定の結果、危険率の違いで回復群のほうではヘモジデリン沈着の程度が軽減したと判断したという回答がございました。

27ページをお願いいたします。2行目からラットの90日間亜急性毒性試験の②でございます。この試験については、使用動物数がガイドラインを充足していないことから参考資料としております。結果は表16に示しております。

事務局案で、300 ppm投与群の雌のところへヘモグロビンの減少について記載をしておりましたが、松本先生、義澤先生から、これは1,000 ppmからの変化としたらよいのでしょうかというコメントをいただいております。

また、義澤先生から、ドシエの記載について、和訳の間違いですので、申請者にお伝え

くださいというコメントをいただいております。これは後ほど申請者にその旨お伝えしたいと思います。

28ページ、6行目からマウスの90日間亜急性毒性試験になります。この試験についても、血液生化学的検査であったり、試験項目がガイドラインを充足していないところがございます、参考資料としております。結果は29ページにあります表18に示しております。

5行目からのボックスの中です。義澤先生から2点御意見をいただいております。1点目でございますけれども、メトヘモグロビン増加がみられた場合、貧血のパラメータが動いていなくとも毒性所見と判断すべきかどうかについて、これまで評価した他剤と同様の判断をすべきと思います。御教授よろしく申し上げますというコメントをいただいております。

2つ目として、メトヘモグロビン増加がみられるという点から判断するならば、貧血所見がなくとも400 ppm以上が影響とできます。ラットを用いた90日亜急性毒性試験の①でもメトヘモグロビン増加がみられない160 ppmは影響とはしていませんので、同じ判断基準になると思いますというコメントをいただいているところでございます。

7行目からイヌの90日間亜急性毒性試験になります。結果は表19に示されているとおりでございます。

【事務局より】として、30ページの4行目から2点お伺いしておりました。まず1点目でございますけれども、85.8 mg/kg体重/日投与群の雌で認められたヘマトクリット値の減少について、ドシエには結果の記載がなかったため、報告書を参照しましたということについて、いずれの先生方からも、了解しますというコメントをいただいております。

②として、この試験以降、メトヘモグロビンの増加が認められた試験がございますけれども、血液検査の実施時期から投与初期の変化について不明であるため、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたということについて、こちらもいずれの先生方からも、事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

30ページ、6行目からイヌの9週間亜急性毒性試験になります。こちらは使用動物数であったり、病理組織学的検査がガイドラインを充足していないので参考資料としてしているところ です。

めくっていただいて、31ページになります。15行目から事務局ボックスを設けさせていただきます。ドシエにこの試験の摂餌量の内容が誤って、イヌの90日の試験に係る記載が入っております、その部分については報告書に戻って確認をしましたというところで、久野先生、平林先生から、了解しました、承知しましたというコメントをいただいております。

また、義澤先生から、この試験は、225 mg/kg体重/日以上で全例死亡又は切迫と殺されています。予備試験であって病理検査も行われていないことから、記載する必要があるでしょうか。もし記載するならば、ドシエ125ページの結論を記載してはどうでしょうかというコメントをいただいているところでございます。

17行目からウサギを用いた21日間亜急性経皮毒性試験になります。

32ページの8行目から事務局ボックスで記載をしておりますけれども、この試験については原虫感染が認められておりましたが、評価可能とする案としておりました。このことについて、いずれの先生方からも、評価可能として問題ないというコメントをいただいているところです。

この試験に関してなのでございますけれども、32ページの1行目の後半から、当初、事務局案で「これら病変による試験への悪影響は認められなかったことから」という記載にしておりましたが、この「悪影響」という記載をもう少し変えてはどうかという御意見を親委員からいただきました。もし差し支えなければ、「これら病変による試験結果に影響しないと考えられたことから、食品安全委員会農薬専門調査会は本試験を評価可能と判断した」という記載に修正させていただければと思っております。御検討をよろしく願いいたします。

亜急性についてはここまでとなります。よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

すみません。1点補足させていただきます。

「血液学的パラメータに関する評価について」という記載を過去の剤でしていただいたものについて、机上配布資料で御参考にお配りさせていただいたのでございますけれども、今回の剤は各試験で血液のパラメータに有意差はあるものの、ほかのパラメータの出方ですとか程度などを御覧いただいた上でエキスパートジャッジしていただくような試験がこれから出てくるかと思っております。そういったときに、各試験か、過去の剤のようにまとめて記載するか、いずれか御判断の根拠のようなものを記載していただいたほうが後から見たときに評価書がわかりやすくなるかと思ひまして、その点も記載が必要かどうかというようなことも念頭に置きつつ御議論をお願いできればと思ひます。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

私も思い出したのですけれども、評価に関係させていただいた剤の中で、有意差はあるけれども毒性にしないとか、有意差がないけれども毒性にしたとか、そういういろいろなことがあって、その剤のときも試験の一番頭にこういう評価の考え方で行ったという文章を掲載したように記憶していますので、今、事務局から説明がありましたけれども、その辺のことも念頭に置きながら亜急性試験の内容を再度チェックしたいと思ひます。

まず、24ページの亜急性試験の(1)のラットですけれども、義澤先生からコメントをいただいておりますが、この点はどうでしょうか。

○義澤座長代理

脾臓の話ですか。

○松本座長

脾臓のヘモジデリン沈着です。

○義澤座長代理

報告書を見ていまして、4,000 ppmの回復群で脾臓のヘモジデリン沈着は回復傾向を示したと記載されていますので、その旨を書き添えておけばどうかとコメントさせていただきました。

それに続いて、26ページのところで、報告書を読んでいて、どういう根拠で回復傾向が認められたと考察しているのかということに疑問に思いまして、もしグレード評価をしているならば、そのデータを提供してもらえればわかりやすいと思いました。その結果、グレード評価はされていないようで、統計でFisher検定の結果からそのように判断するというお答えをいただいています。

○松本座長

ありがとうございました。

今の点につきまして、久野先生、特によろしいでしょうか。

○久野専門委員

特にコメントありません。結構です。

○松本座長

ありがとうございました。

それから、そのすぐ下なのですけれども、「回復期間終了時」としたほうがいいのではないかと、私のほうから修正させていただきました。特になければ、次に行かせていただきます。

まず、表の中身、25ページの表14の4,000 ppmのところですが、確かに好酸球が減少しているのですが、程度が非常に弱いので、好中球の減少があれば十分評価できるだろうということで、好酸球を削除させていただきました。

それと、ちょっと言葉の点が続きますけれども、同じ4,000 ppmの一番下に大腿骨骨髓赤血球系細胞充実性増加という言葉があって、私もコメントさせていただいたのですが、この言葉は英文をそのまま訳したものであって、若干もたついている気がしまして、大腿骨赤芽球増加か増多にしてはどうでしょうかという提案をさせていただきました。

その点について、平林先生から、増多が良いとの意見を頂いております。確かに病理所見として増多という言葉がいいのかなと私も思いますので、ここは大腿骨赤芽球増多にしたいと思います。これでよろしいでしょうか。

○義澤座長代理

それで結構です。この英語の所見はよく毒性試験で使う用語です。

○松本座長

ありがとうございました。

25ページの下の方【事務局より】というところで、160 ppm投与群の雌雄で認められたヘモジデリン沈着云々ということがあって、内容的に変化が軽微なので、800 ppmにしましたという話。もう一つは、800 ppm以上投与群の雌雄で1週間目に認められた体重増

加抑制について、これも800 ppm投与群が非常に軽微なので4,000 ppmにしましたという、その2つの事務局からの確認事項がありまして、いずれの先生方も了解しましたということで、そのように表が作成されていると思います。そこはそれでよろしいでしょうかね。

山手先生から、溶血性貧血を起こす毒性があるということを議論した上で、160 ppmの変化について考えたほうがいいのではないかとということでしたけれども、RBCとかヘモグロビンの減少あるいはMCVといったところに変化がないので、160 ppmは影響がなかったという、この表のとおりでいいのではないかと私は思います。

この点について何か異論等はございますでしょうか。

○義澤座長代理

それで結構だと思うのですが、その判断した根拠というのを本文中に記載する必要はないですか。

○松本座長

久野先生はどうでしょうか。

○久野専門委員

私も、非常に軽微な変化ですから、特に毒性としないほうに賛成で、それについてコメントを入れるという義澤先生の御意見にも賛成ですね。

○松本座長

今の点を含めまして、義澤先生、事務局から先ほど御提案があったことで、亜急性試験の頭に何らかの言葉をつけて、誤解のないように理解していただくような評価書にするという進め方でよろしいでしょうか。

○義澤座長代理

それで構わないと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

はい。

○吉田（緑）委員

事務局から机上配付した過去の剤の例とは今回ちょっと違うパターンもあるので、例えば採血部位のこととかがありますので、事務局が素案なりをもし作るのであれば、先生方にぜひお目通しいただいて、今回の評価書に即したものに御修正をよろしくお願いたします。

○松本座長

承知しました。そのように進めます。

それでは、次に進めさせていただきます。（2）のラットの亜急性ですけれども、これで修正がありましたのは、300 ppmのところへヘモグロビン減少があったのですが、これはどうやら数値を見ますと対照群が非常に高い値であって、特に値的には減少したのではないと考えられますので、ヘモグロビンの減少は1,000 ppm以上に1段上げたというこ

とでございます。

義澤先生から、腎臓、肝臓のグレードについてという点を指摘いただいているのですが、ここは。

○義澤座長代理

これは和訳のミスだと思いますので、それをお伝え願えればと思います。

○松本座長

ということは、申請者に確認いただくということですか。

○横山課長補佐

ドシエは申請者が自分の考えでまとめるもので、この調査会では評価書案にどういう記載をするかという点の御確認をいただければというもので、機会があれば伝えます。

○松本座長

わかりました。

ということで、義澤先生、よろしいですか。

○義澤座長代理

もちろんです。

○松本座長

そうしますと、(3)と、実は(2)も含めまして、この後幾つか参考資料というものが出てくるので、この辺についても何か御意見があれば、ぜひ述べていただきたいと思います。

(3)のマウスの急性試験で、義澤先生から、29ページの5行目ですが、メトヘモグロビンの増加がみられた場合の貧血パラメータが動いていなくても毒性所見と判断すべきかどうか、これまでの剤の判断をもとにすべきだと思いますというような話と、あと、メトヘモグロビンの増加がみられるという点からすれば、貧血所見がなくても400 ppm以上は影響とできますという意見をいただいて、ここをもう少し説明いただけるでしょうか。

○義澤座長代理

全体を通じて、メトヘモグロビンの増加があって貧血所見がない場合にどのように考えてきたかということ一度確認させていただきたかったということが第1点です。メトヘモグロビン血症の増加で影響だと考えるなら、どの試験も統一的な判断ができていると思いました。

○松本座長

私は、メトヘモグロビンが増加した場合に貧血がみられる場合と、明らかな貧血が伴わない場合のが2つあるかと思います。ほとんどの場合、メトヘモグロビンの増加の程度に応じて貧血のパラメータが動くのだと思うのですがけれども、今まで出てきたラットの亜急性、マウスの亜急性、2つみましても、メトヘモグロビンの増加というのはそんなに大きな増加ではなくて、はっきりした貧血に結びつくような程度のもではなかったのではないかと私は認識しています。そんなところでよろしいでしょうか。

○義澤座長代理

はい。

○吉田（緑）委員

松本先生にお尋ねしたいのですけれども、この剤は、今回、溶血性貧血が起きてくるのですが、4,000 ppmぐらいの高用量だと青くなってきて、メトヘモグロビンが血中に増えているのかなとわかるのですが、全体として、今まで随分血液毒性のあるものを先生は御評価いただいたのですけれども、メトヘモグロビンが出る溶血性貧血の程度としては、ものすごくきついのか。抽象的なお尋ねの仕方ですけれども、先生の今までの御専門からして、どのような感じをこの剤から受けられたかということをお聞かせいただければありがたいのですが。

○松本座長

この剤の場合は、用量が非常に高いところで組織の変化ももちろん、ヘモジデリンの沈着とかそういうものが出てきたと思うのです。変化もあるし、ヘマトクリット、ヘモグロビン、RBCの低下というのが随伴しているのですけれども、用量の低いところだと割合微妙にしか動いていなくて、それが本当に貧血と言っていいかどうかというのがはっきりしない剤だと認識しています。

○吉田（緑）委員

すみません。実を申しますと、お尋ねしたのは、今回、EFSAで2011年ぐらいに評価したとき、マージナルメトヘモグロビン増加という言い方をしていたので、先生にお尋ねしたかったということです。

○松本座長

お答えになっていたでしょうか。

それでは、次に進めさせていただきますと、（4）のイヌの90日亜急性試験ですけれども、事務局より、85.8 mg/kg体重/日投与群のヘマトクリット減少について確認しますが、これはいいのですね。皆さん、わかりましたということです。

それと、メトヘモグロビンの増加が認められていますということで、ARfDのエンドポイントとしませませんでした。この2点とも、いずれの先生からも特に意見がなく、同意しますということでした。特にコメントはなかったということでございます。

次に、（5）の9週間亜急性毒性試験（イヌ）について、事務局より、ドシエの記載の摂餌量の内容云々という点について確認がありましたけれども、この点については、久野先生、平林先生、私も特に意見はないということでしたが、義澤先生からコメントがございますが、この点について追加いただけるでしょうか。31ページです。

○義澤座長代理

当初、これは参考資料なので記載しないでもいいかと思ったのですが、GLP試験で実施されていることと、225以上投与すると死ぬという重要な所見がありますので、やはり御提案どおり、このまま記載しておくのがいいと思います。

○松本座長

わかりました。確かに非常に用量の大きいところで投与の方法が途中で変わったりしているし、死亡動物があるということで、非常に試験の体裁としてはよろしくないと思うのですけれども、225 mg/kgのところでは肝毒性の指標になるような生化学が動いていたりということで、これはこれで参考資料として掲載してはどうかと私も思いました。

次に、(6)のウサギの亜急性経皮毒性試験ですけれども、先ほど事務局から御説明がありましたように、原虫感染症がみられたけれども、この取り扱いをどうするかということで、先生方は特段、仕方がないという一つの返事だと思っておりますが、2つの原虫感染があつて、肝臓や腎臓や脳まで影響があつた。そういう影響はあつたけれども、試験の結果に影響するようなものではないので、一応評価できるだろうということになるのかと思いますが、久野先生もよろしいでしょうか。

○久野専門委員

最高用量の1,000 mg/kgで寄生虫がいてもこの結果が出ましたので、採用してもいいかなと考えます。

○松本座長

ありがとうございました。

ということで、一応御指摘いただいた亜急性については触れたと思えますけれども、何か追加の質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

よろしければ、慢性毒性試験のほうをお願いします。

○藤井専門職

32ページ、10行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験になります。

まず11行目、イヌの1年間慢性毒性試験でございます。結果は33ページにあります表21に示しております。

33ページの11行目から【事務局より】で5点お伺いさせていただいておりますので、順番に御説明をいたします。

まず、①、②の部分でございます。この試験は200 ppm投与群で血液学的パラメータに有意差が散見され、また、雄の腎臓近位尿細管色素沈着が全例に認められており、毒性所見といたしました。

②の部分でございますけれども、同200 ppm投与群の雄で投与51週に認められた大赤血球(2/4例)について、用量相関性が不明確でしたが、同時期の血液学的検査で赤血球数等の有意な減少が認められていることから、毒性所見としましたというところにつきまして、松本先生と平林先生から、大赤血球につきましては、1,600 ppm以上投与群の所見としてよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

それ以外の所見については、いずれの先生方からも、事務局案どおりでよいというコメントをいただいているところです。

【事務局より】の③になります。ハウエルジョリー小体について、200 ppm投与群で投

与25週と51週で認められておりますけれども、投与前の検査でも雌で2/4例認められており、雌雄とも1,600 ppm以上を毒性所見としましたというところについて、いずれの先生方からも、事務局案にどうしますというコメントをいただいております。

④ハインツ小体については、ドシエの中で200 ppm投与群の雌で投与51週に軽度な増加が認められたとされており、同投与群で血液学的パラメータに有意差が認められていることから、200 ppm以上を毒性所見としましたということについて、こちらも全ての先生方から、事務局案に同意しますというコメントをいただいております。また、平林先生から、表21の中、200 ppm投与群の雌のところ、ハインツ小体の後ろの括弧書き「投与25及び51週」の部分で、「25及び」を削除する修正をいただいております。

34ページが一番上になりますけれども、【事務局より】の⑤として、混餌投与試験において投与初期に認められた体重減少/体重増加抑制については、摂餌量減少を伴っている場合には摂餌忌避の可能性が考えられ、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたということについては、こちらもいずれの先生方からも、事務局案に同意しますというコメントをいただいているところでございます。

また、義澤先生から、34ページの事務局ボックスの真ん中やや下ですけれども、脾臓でヘモジデリン沈着の所見がないのはなぜでしょうかと。溶血の際、脾臓のヘモジデリン沈着が一番感受性が高い臓器なので違和感がありましたが、報告書にも記載はありませんでしたというコメントをいただいております。

35ページをお願いいたします。ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験になります。各投与群で認められた毒性所見、非腫瘍性病変については表23、腫瘍性病変の発生頻度については表24にまとめております。

まず、表23のほうですけれども、23-1の中で義澤先生から、1,800 ppm投与群の雌について、切歯の変色、これが実際に一般状態の観察では約半数みられており、貧血あるいはエナメル質への鉄沈着の変化が関連しているのかもしれないと。病理検査で異常がみられなかったのは、標本作製方法によるものと思われましてというコメントをいただいております。

また、表23-2でございましてけれども、2年間の試験結果と同様な変化であるので、必要ないかもしれないというコメントもいただいております。

表23-1の1,800 ppm投与群の雌の部分で「好酸性肝細胞及び好塩基性肝細胞」というところについて網かけにしておりますけれども、山手先生と義澤先生から、この用語はこのままで正しいのかどうか、肝細胞巢のことを指すのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

38ページのボックスの最後に【事務局より】で、報告書を確認した結果を記載しております。好酸性肝細胞及び好塩基性肝細胞について、報告書ではそれぞれ“eosinophilic hepatocytes”及び“basophilic hepatocytes”という記載でございました。御検討いただければと思います。

戻っていただいて、37ページの5行目から【事務局より】で4点お伺いさせていただいております。

まず①ですけれども、主群の200 ppm以上投与群の雄で投与13週まで体重増加抑制が認められましたが、1～26週では有意差がみられず、衛星群では同投与量で体重増加抑制が認められなかったことから毒性所見としませんでしたということについては、いずれの先生方からも、事務局案どおりでよいという回答をいただいております。

②として、200 ppm投与群の雌で認められたメトヘモグロビン増加について、投与52週まで有意な増加が認められたため毒性所見としておりますけれども、78週以降は有意差がなく、血液学的パラメータの変化も僅かであることから、扱いについて御検討くださいとお尋ねをしておりました。このことについても、いずれの先生方からも事務局案どおりでよいというコメントをいただいております。

これに関して義澤先生から、メトヘモグロビン増加が認められた時期を明確に表の中又は脚注に明記してはどうでしょうかというコメントをいただいております。先ほどの表23-1と表23-2について、それぞれ義澤先生のコメントに基づいて、その認められた時期を追記しております。

【事務局より】の③になります。1,800 ppm投与群の雌で認められた肝細胞腺腫につきまして、これはPeto検定で有意差が認められておりまして、また、同投与群では肝臓で好酸性肝細胞等が認められることから検体投与の影響としておりました。このことについて、いずれの先生方からも、事務局案どおりでよいというコメントをいただいております。

④雄の精巣間細胞腫について、こちらはt検定で1,800 ppm投与群でのみ有意差が認められており、同投与量群で限局性精巣間細胞過形成の増加が認められております。また、600 ppm投与群でも8/50例発生が認められておりまして、これはPeto検定で傾向が認められていることから、扱いについて御検討をお願いしておりましたところ、いずれの先生方からも、600 ppm投与群についても投与の影響としてよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

38ページ、2行目からマウスの2年間発がん性試験の1本目になります。結果でございますけれども、39ページ、180 ppm投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められましたが、これは適応性変化と考えました。いずれの投与群においても検体投与の影響は認められませんでした。

この試験について、【事務局より】として1点お尋ねをさせていただいております。血液塗抹標本であったり病理組織学的検査が一部実施されておりましたが、この試験の扱いについてお尋ねをしていたところ、いずれの先生方からも、評価可能として問題ないというコメントをいただいております。

39ページ、12行目からマウスの2年間発がん性試験の②でございます。これは①の試験で検体投与の影響が認められなかったため、補足試験として、より高い用量で試験が実施されたものでございます。各投与群で認められた毒性所見は表27、検体投与により増加し

た腫瘍性病変の発生頻度は表28に示しております。

1,000 ppm投与群の雌で悪性リンパ腫が全組織及び脾臓、それぞれで発生頻度の有意な増加が認められているところがございます。

40ページの21行目から、マウスの2年間発がん性試験①と②の結果を総合評価として、無毒性量について雄で26.2 mg/kg体重/日、雌で32.4 mg/kg体重/日という評価結果を記載しております。

40ページの24行目から【事務局より】として2点お伺いさせていただいております。めくっていただいて、41ページ、①でございますけれども、1,000 ppm投与群の雌で認められた悪性リンパ腫については、用量相関性がみられることから検体投与の影響としましたということについて、いずれの先生方からも、事務局案どおりでよいというコメントをいただいております。

また、②として肝細胞腺腫の発現頻度について、1,000 ppm投与群の雄、これは途中死亡と切迫と殺動物で有意な増加が認められておりますけれども、途中死亡、切迫と殺及び最終と殺の合計では認められなかったため、検体投与の影響とはしませんでしたということについて、こちらもいずれの先生方からも事務局案どおりでよいというコメントをいただいております。

戻っていただいて、40ページの表28でございますけれども、久野先生から、表28の各群の処置動物数は合っていますでしょうかというコメントをいただきました。すみません。最初に事務局案としてお送りしたもので脾臓の「途中死亡/中間と殺動物」と書いていたところ、「切迫と殺動物」の誤りでしたので、事務局修正を入れさせていただいております。

また、表28の各群の処理動物数でございますけれども、この試験では途中死亡、切迫と殺した全ての動物、あと中間と殺した対照群と1,000 ppm投与群のそれぞれ雌雄各10匹、最終と殺した対照群及び1,000 ppm投与群の全ての動物について、それぞれ病理組織学的検査を実施しております。改めて確認をいたしまして、ドシエの記載等と齟齬がないことを確認いたしました。

すみません。38ページにお戻りいただいてよろしいでしょうか。2行目からのマウスの2年間発がん性試験の①で、この試験だけ純度が異なる原体、高純度と低純度それぞれ用いて試験が行われております。ただ、ほかの毒性試験を含めて、評価に用いた試験についてはいずれも高純度のものが用いられておまして、また、この試験では検体投与の影響がいずれも認められておりませんでしたので、差し支えなければ、この低純度、180 ppm②という部分については記載を削除させていただければと思います。あわせて御検討いただければと思います。

慢性毒性試験/発がん性試験については以上になります。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

32ページのイヌの1年間慢性毒性試験からです。まず【事務局より】ということで4点

確認事項がありまして、200 ppmの雄の腎近位尿細管色素沈着が全例で認められるので毒性所見としましたという点が1つ。2番目は、大赤血球が認められたということについて、血液学的にRBC、ヘモグロビンの減少があるので毒性所見としました。それから、ハウエルジョリー小体について幾つか出現しているのですけれども、雌雄とも1,600 ppm以上を所見としましたということ。それから、ハインツ小体について200 ppmでも血液学的パラメータに有意差が認められているので、ハインツ小体の所見は200 ppm以上を毒性所見としました。

この4つについてお尋ねしたところ、先生方から、事務局案でいいと思いますということだったのですが、②の大赤血球についてなののですけれども、これは平林先生と私と同じ意見でして、もし出現したのであれば、MCVに反映されるのですね。明らかに、有意差の有無ということではなくて、MCVに何らかの形で反映されるはずなので、その変化が全くないというのは、200 ppmの大赤血球というのとはならないほうがいいのではないかと私と平林先生は理解しました。そういうことで、大赤血球については200 ppmをとらないという判断をしたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

○義澤座長代理

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

○吉田（緑）委員

1つ上がる。

○松本座長

はい。

次が、ラットの慢性発がん性試験ですけれども、まず、切歯の変色という点について義澤先生から御指摘いただきましたが、この点について御説明をお願いします。

○義澤座長代理

一般状態の観察で、雌のトップドーズだけ切歯の変色、恐らくこれは白くなっているのだらうと思うのですが、そういう変化が認められていました。病理検査で歯には異常がなかったということですが、歯の病理検査の場合、標本作製をふだんとは違ったやり方をしなければ病変が出てこないことが多いと思います。標本作製方法の点から、病理検査では異常が認められなかったのではないかと思います。

一般状態の変化ですが、高ドーズに偏って、半数例以上みられていますので、所見として挙げておいたほうがいいと判断しました。

○松本座長

ありがとうございました。

切歯の変色というのはほかの剤でもあったと思いますので、ぜひ書いておけばどうかと思います。

見たところから言ってしまったので、先に【事務局より】というところを確認させていただこうと思います。【事務局より】として4つ指摘がありまして、主群の200 ppm以上の群で体重増加抑制があったけれども毒性所見としなかったという点が一つ。もう一つは、200 ppm投与群の雌で認められたメトヘモグロビン増加について、52週まで有意な増加があったので、78週以降は有意差がないけれども、この点をどうしましょうかという指摘。3番目は、肝細胞腫について検体投与の影響としたけれども、その取り扱いについてということ。もう一つ、病理変化として、精巢の肝細胞腫についてPeto検定で有意差が認められているのでどのようにしたらいいか。そういう指摘がありました。

それに対して、ほとんど事務局案で了解しましたということなのですが、【事務局より】のもう一つで、好酸性細胞及び好塩基性細胞について、それぞれ“eosinophilic hepatocytes”とかとあるのですが、この点についてはいかがでしょうか。

○義澤座長代理

この肝細胞の好酸性細胞と好塩基性細胞なのですが、これはレポートとか、確かにこういう英語の表現をしているのですが、そのほかにドシエを見ていましたら、例えば好酸性空胞化肝細胞とか好塩基性空胞化肝細胞という表現で所見がとられています。これは変異肝細胞巢のタイプだと私は判断しましたので、今の用語にかえて表現したほうがいいのではないかと思っています。

その一つの理由は、肝細胞のアデノーマのお話もあります。吉田先生の御意見もお聞きしたいと思います。

○吉田（緑）委員

これはまだINHANDができる前の試験ですので、用語がどうかはわからないのですが、少なくとも“altered foci”という用語は、“neoplastic nodule”とNIHが1970年代の後半に使われ始めた後、NTPが主となって1980年ぐらいから使っているので、もしそういう用語であれば、あるはずなのです。なので、私は、あえて意識をしてしまうと本来のものがわからなくなってしまうので、そのままのほうが良いと思います。もちろん、義澤先生がおっしゃったように、ピアレビューとかをすれば現在のクライテリアに直るものなのかもしれないですが、だからといって、多分この発がん性が消えるわけではないので、もしこの日本語ではわかりにくいというのなら、英語もつけてのほうが、今回の場合はよいのではないかなというのが私の意見でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

久野先生、どのようにお考えでしょうか。

○久野専門委員

吉田先生の意見に賛成ですが、確認してはどうでしょうか。

○義澤座長代理

確認してもわかるかどうか。

○久野専門委員

わからないのですか。わかりました。

○松本座長

ということで。

○義澤座長代理

結構です。オリジナルを用いるということは一番重要なことなので。

○松本座長

わかりました。オリジナルの言葉を使うということにさせていただきます。

それから、今の事務局からの質問の④ですけれども、精巣間細胞腫の取り扱いについて、先生方はいずれも毒性としたらいいのではないかという御意見があったと思うのですが、その場合に、35ページの15行目から「1,800 ppm投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度の有意な増加が認められ」という3行の言葉を挿入するという点は、これでよろしいでしょうか。

○久野専門委員

よろしいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

その文章を追加するというのと、あと、細かなところですが、表23-2、36ページの一番下なのですけれども、義澤先生から、メトヘモグロビンの増加の点について、26及び52週という修文をいただいています、これはこのままでよろしいかと思います。

そこまで、ラットの2年慢性発がん性のことについて、よろしいでしょうか。何か指摘を忘れたところはありませんか。

○義澤座長代理

表23-2と23-1をコンバインする必要があるかどうかというお話ですが。

○松本座長

これは内容がよく似ているということでしょうか。

○義澤座長代理

そうです。

○松本座長

事務局、これはどうしましたか。以前は一緒だったのだけれども、所見が違ったら確かに違う場合は1年と2年というか、分けて書いたほうがわかりやすいという議論があったのを私も思い出したのですが。

○横山課長補佐

もう一度御説明すると、表23-1と2は、1のほうがこの試験全体の判断で、2のほうが52週だけで認められたものを書いています。ですので、1のほうには、2の表に入っている所見は基本的に全部入っているのです。さらに、2の所見よりも低い用量で1の表で

出ているものは、長期の投与によって新たに出てきたことがわかるような作りになっていまして、そういった観点で御覧いただいて、それでも2枚にすることで得られる情報はないねということであれば1枚にさせていただくと、そういうふうに御判断いただいているものです。

○義澤座長代理

どちらがよろしいですか。確かに剤によっても違うと思いますので。

○松本座長

せっかくわかりやすく作っていただいたので、このままということでもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○吉田（緑）委員

御判断とは別に、今まで随分溶血性貧血の剤をしてきたのですけれども、歯に異常があったことは今までなかったですね。フッ素とかでは結構ありましたけれども、何かこのメカニズムというか。

それから、もっと高い用量でやった90日では明らかではなかったのに、例えばいきなり精巢の肝細胞腫が出てきたり、それも52週から出ていますよね。あとメカニズム試験だけでも、どうもLHは今回関連しないような感じなので、長期のラットは違った毒性のプロファイルがみえ出しているな、溶血性貧血とは別のものがみえ出しているなというのが、どうも今回あるのではないかと私は思いながら見ていたのです。これからメカニズム試験とかになりますので、もしそのあたり、評価書に書き込めるようなことがあるなどお思いになった先生におかれては、ぜひよろしく願いいたします。

○松本座長

何かお気づきの点はございますでしょうか。よろしいですか。

○義澤座長代理

歯に関してはデータがないので何とも言えませんが、幾つかの剤で経験をしたことがあります。長期の試験で歯が白くなってきて、やがて歯がぼろぼろ折れてくるということを経験したことがあります。この剤の歯の色の変化がそれと類似するのかどうかというのは、正直なところわかりません。

○松本座長

先生の書かれた鉄も何らかの関係があるということでしょうか。

○義澤座長代理

歯のエナメル質のところに鉄が必要なのですけれども、それが減った場合に歯が白くなっていきます。

○松本座長

その辺が溶血性貧血と何か関係するか。

○義澤座長代理

ひどい溶血性貧血で歯の変化がみられるかどうかというのも、まだ定かではないと思いますので、何とも言えません。

○松本座長

わかりました。歯についてはこれ以上前へ進みませんので、そういう意見を交わしたということだけで、次に行かせていただこうと思います。

次は（３）の２年間発がん性のマウスの試験についてですが、【事務局より】ということで、試験項目が足りない部分があるけれども評価資料としてどうかということで、皆さん、評価すればどうかという、採用してもいいのではないかという意見でした。

もう一つ、事務局からの確認があったのは、高純度のもものと低純度のものがあったのだけれども、影響がない②を省くということでもよろしかったですかね。そういうことでしたので、一応確認させていただきました。

次が（４）の２年間発がん性のマウスの試験で、表28の切迫と殺というところ、これは事務局からの修正があったのと、もう一つ、次の41ページですけれども、切迫と殺と途中死亡、その辺の表現と数字を正しく直しましたという事務局修正です。

事務局からの確認事項があったのは、1,000 ppm投与群の雌で認められた悪性リンパ腫について、投与の影響としたという点。それから、肝細胞腺腫の頻度について、切迫と殺と最終と殺の合計では変化がなかった、影響がみられなかったので、検体投与の影響としなかった。この２点について確認をしていただいて、先生方は特に事務局案で結構ですということでしたが、42ページの一番上ですけれども、久野先生から、表28の各群の処理動物数は合っているのでしょうかということなのですが、この点はよろしいでしょうか。

○久野専門委員

ちょっと疑問に思っているのは、脾臓の悪性リンパ腫で最終と殺動物が500 ppm群、雄雌ともに1匹とか5匹というのは、なぜこれほど少ないのかという点でちょっと違和感を覚えるのですが。

○吉田（緑）委員

多分、ガイドライン上、最低見なければいけないのは対照群と最高用量群で、あとはターゲットは見なければいけないというガイドラインになっていたのではないですか。そうではないですか。あとはマクロスコピックなチェンジだから。それにしても、ちょっとあまりよくないとは思いますが、値が中間用量で違うのはよくそういうときがございしますが、事務局がもし確認できたら。

○久野専門委員

データのほうでちょっと数が違うなと思ったところがあったものですから、マウスの元データの33ページですかね。

○濱砂課長補佐

毒性_5.5.3.02_マウス発がん性の16～150ページが収載された資料の18/135、ページ番号で言うと33でよろしいですか。16～150ページが収載されたファイルの135枚のスライド

があるのですが、その18枚目ですね。ページで言うと33となっているところでよろしいですかね。

○久野専門委員

これはラインの29で、途中死亡と安楽死のところ、多分雌だと思うのですが、“2 of 31”とか書いてあるところがありますね。ライン29のところで“1 of 30”、“0 of 25”と書いてあるので、次は0/5ではなくて0/25ではないかと思ってしまったのです。ただ、生データはこちらのほうで書いてあるので、どちらが正しいのかわからないのですが。

○横山課長補佐

すみません。事務局のほう、報告書のもうちょっと詳細なテーブルも見て一応確認はしたのですが、発がん性の判断にも係るところですので、必要があれば申請者に戻すなどして、もう一度確認させていただいてもよろしいでしょうか。

○久野専門委員

もう確認されて、こういうデータであるなら、それはそれでいいと思いますが。

○横山課長補佐

念のため、もう一度確認いたします。

○久野専門委員

わかりました。

○吉田（緑）委員

すみません。1点、事務局にお尋ねしたいのですが、52週は中間と殺だから発がん性には入れないですね。発がん性試験群で計算する。

○横山課長補佐

全動物。

○吉田（緑）委員

全動物だと、もし52週とかが入ってしまうとどうなのでしょう。発がん性試験群でやらないとおかしいですね。頻度が下がってしまいますよね。

○久野専門委員

はい。

○松本座長

事務局のほうで、腫瘍の発生率について確認していただくということでどうでしょうか。それでよろしいですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、今、御意見のあった中間を抜いたものとか、それぞれに確認しまして、その上で御覧いただくということでよろしいですか。

○松本座長

それで結構だと思いますので、よろしく願いいたします。

○吉田（緑）委員

発生が早まるというのも催腫瘍性の一つのマーカーなので、万が一52週にばっちり出ていたら、それも先生方にお知らせしていただきたいと思います。

○松本座長

よろしく願いいたします。

それでは、大分確認事項があったのですけれども、慢性試験のところで漏れはないでしょうか。よろしかったでしょうか。

そうしましたら、生殖発生試験のほうにお願いいたします。

○吉田（緑）委員

すみません。もう一回確認させてください。ラットでは600 ppm以上で発がん性あり、マウスでは最高用量の1,000 ppmで発がん性ありという結果ですね。

○松本座長

そうですね。

それでは、事務局、お願いいたします。

○横山課長補佐

すみません。次に移る前に1カ所、40ページの21行目からの記載の修正がありまして、2試験の結果を総合的に検討して無毒性量を出しているのですけれども、22行目のところに「マウス発がん性に関する無毒性量は」と書いてしまったのですが、これは試験の無毒性量ですので、「マウス発がん性に関する」を削除してください。

あと、雄の無毒性量を26.2と記載してあったのですが、これは②の投与群の値で、①のほうは26.1ですので、26.2を26.1に修正させてください。申しわけございませんでした。

○松本座長

それでは、お願いいたします。

○藤井専門職

それでは、42ページ、2行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

まず、ラットを用いた2世代繁殖試験を3行目から記載しております。結果は次のページ、表30に示しております。

親動物では600 ppm投与群で体重増加抑制、脾臓のマクロファージ色素沈着が認められております。また、児動物でも600 ppm投与群で体重増加抑制等がみられております。

43ページ、6行目から【事務局より】として2点お伺いさせていただいておりました。まず①でございますけれども、P世代親動物の600 ppm投与群の雄で認められた体重増加抑制については、程度が僅かと考えられましたので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということについて、桑形先生、山本先生、いずれも事務局の御意見に賛同しますという旨のコメントをいただいております。

また、②として150 ppm以上投与群のP世代親動物の雌及びF₁親動物の雌雄で脾臓のマクロファージ色素沈着の増加が認められておりますけれども、150 ppm投与群では程度が軽度と考えられたことから、600 ppm投与群のみ毒性所見としましたということについて

も、桑形先生、山本先生、いずれも事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

43ページ、8行目からラットの発生毒性試験でございます。

44ページの7行目から【事務局より】で記載をしておりますけれども、この試験については、投与期間と最高用量の設定がガイドラインに即していないため、その扱いについて御検討をお願いしておりました。桑形先生からは、当時のEPAガイドラインに従っており、試験規模として催奇形性の有無等の評価は可能と考えますと。100 mg/kg投与群の位置づけについても、ドシエに記載された内容から承認しますというコメントをいただいております。

山本先生からは、投与期間について通常であれば妊娠6～19日とするところ、6～15日となっております。妊娠15日以降は胎児が大きく成長する時期でありまして、体重に影響が出やすい時期でもあります。したがって、この試験について、参考資料として扱うことではいかがでしょうかというコメントもいただいております。

44ページ、9行目からウサギの発生毒性試験になります。こちらは母動物では100 mg/kg体重/日投与群で体重減少、増加抑制、あと死亡等も認められております。胎児では、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められませんでした。

22行目から【事務局より】として、母動物の100 mg/kg体重/日投与群で認められた死亡については、妊娠13日以降の所見であり、また、体重減少についても、対照群でも体重減少が認められ、僅かな変化と考えられましたので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということについて、桑形先生、山本先生、いずれも事務局案に賛同しますというコメントをいただいております。

発生毒性試験、ラットとウサギ両方なのでございますけれども、山本先生からも一つコメントをいただいております。45ページの事務局ボックスの下に記載をさせていただいております。今回この剤については新規申請でございますので、生殖毒性に関する試験は全て海外で申請された古い、随分以前に実施された結果が掲載されており、現在の日本のガイドラインには合致しないことが多々あります。特にラット及びウサギの発生毒性試験については投与期間が短く、また非GLPの試験であります。最近審査をいただいた新規申請の剤では、こういったガイドラインを逸脱するような例はみられませんでしたので、疑問を感じております。しかし、申請書を受領したということはオーケーなのではないでしょうかというコメントをいただいております。試験の扱い等について御検討いただければと思います。

生殖発生についてはここまでとなります。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性は42ページからでございますけれども、43ページに、まず試験(1)の2世代ラットについて、P世代の親600 ppmの体重増加抑制について急性参照用量のエンドポイントとしなかったという点。もう一つは、P世代親動物で認められた脾臓マクロファージの色

素沈着が有意であったけれども、150 ppmは程度が軽度と考えられて、600 ppmのみを毒性所見としたということ。この2点については、桑形先生、山本先生から賛同しますということですが、特段この点について意見はよろしいですか。

○山本専門委員

結構です。

○松本座長

次が(2)の発生毒性試験ですが、この試験についてガイドラインに即していないので、その取り扱いについて検討してください。今、御説明があったように(2)のラットの試験と次の(3)のウサギの試験両方ですが、新ガイドラインには即していない。新規のものなので、このまま使えるか、評価できるかという質問であります。桑形先生からは、当時のというのは古いほうのことだと思えますけれども、旧ガイドラインに従っているので、一応この投与群の位置づけなどは評価可能と考えますということだったのですが、山本先生からは、若干ガイドラインと異なるのではという意見でした。この点について、どうでしょうか。

○山本専門委員

それはあくまで私見と書いてありますように、食品安全委員会としてどうするかというのは私にはわからないので。ただし、ここ2回か3回、申請の審査をさせていただいたときには、生殖発生毒性試験については全てきちんと新しい形でやられていたのに、今回は全部そうではない。外国で当時申請されたときのデータを使われているので、その当時はオーケーであったというのは理解できます。日本でも、再版とか重版のものであれば当時のものでガイドラインに合致すれば大丈夫だという御判断をいつもされているので、それも理解できるのですが、今回は日本では新規なので、それぞれのドシエに特にウサギの発生毒性試験については合致しない点が9つ書いてあるのです。

でも、こういう理由で多分大丈夫だろうという言いわけは一応あるのですが、言いわけを書いたらいいのかなと思ってしまって、(2)のラットの発生毒性試験は(1)で2世代繁殖試験をしているのである程度カバーできるかとは思いますが、(3)の発生毒性試験のウサギを使ったものについては、投与期間が10日間も短いことを考えると、それを採用できるのだろうか。もちろん、得られたデータからおおむね大丈夫だろうかなんと言いうことはできるかもしれないけれども、どうなのでしょうというのが素朴な疑問です。

○松本座長

ありがとうございます。

率直にお聞きして、山本先生は、基本的には新規の新しいガイドラインで行うべきではないかという意見と、やはり中を見ていくと評価するのが難しいものが含まれているというふうにお考えだというような理解でよろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

としますと、事務局、これはどのようにしましょうか。

○横山課長補佐

今のお話を伺いますと、まず、これは新規の剤ですので、新しいガイドラインに基本的には沿って実施する必要があります。ただ、こちらは科学で御判断いただくところですので、もしこの内容でもこの剤の発生毒性について評価できるよということであれば、理由などを付して評価資料としたと記載していただくようなこともあるのかと思うのですけれども、今、伺っていた範囲では、このドシエに書いてある理由だけではちょっと納得いかないということというふうにお聞きしました。そういうことであれば、もう一度申請者のほう、リスク管理機関なりに戻して、今のガイドラインと違う方法でやってあるけれども、その試験の妥当性についてはどう考えるかということを確認して、場合によっては再試験も実施していただく必要があることも可能性としてはお伝えしつつ、そういった説明をしていただくのかなと聞いておりましたが、いかがでしょうか。

○松本座長

今日は山本先生ひとりしかいらっしゃらない。

○山本専門委員

私ひとりしかいないので、桑形先生は特段何もコメントを出されていないのですが、でも、実際的に10日間も投与期間が短い結果を見て出たデータから、いや、大丈夫だよと、今現在ではとても言えないというのが私の率直な意見です。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

1件事務局にお尋ねしたいのですが、今回、新規だということで、ただ、過去にはこの試験期間のを私たちはかなり山ほど評価してきた。それは登録というものがずっとコンテニューアスに続いているから受け付けてきた。食品安全委員会としては評価したのが初めてであっても、この投与期間のを、私、今まであるのを随分、今回ののがあったので上から順に新しく今年ぐらいのをずっと見ると、確かに山本先生がおっしゃるように、新規のものはちゃんとガイドラインを設定しています。ただ、数年前、5年前ぐらいのは結構古いのも受け付けてあったり、かなりばらつきがあるので、もし要求をするのであれば、こうなのでここがわからないから必要であるという問題をクリアにしないと、あそこの剤はよくて何でうちはだめなのだというようなこともありますし、今後、一回失効したものをもう一回登録するということがありますので、リスク管理機関にきちんとそれを示すためにも、もし戻す場合はきちんとした理由で戻す必要があるだろうと。

もう一つは、結果として、先ほど事務局が説明したように、この剤の全体のプロファイルを見て、多分、ウサギの共通のプロファイルは溶血性貧血ということになりますけれども、現在の不十分な投与期間だと20というNOAELがとれておりますが、これがかなり下

に行く可能性がある、あるいはもっと違ったプロファイル、例えば催奇が出る可能性があるというのであれば、それは追加の要求をする必要があると思うのです。例えば、追加係数を掛けることによってこれはカバーできるのかどうかということも、先生方には非常に難しい御判断をいただくことにはなるのですけれども、そういうことも含めて、それでもやはり新しいテストガイドラインでやってもらおうよというのであれば、それは先生方の御判断だと思うのです。難しい御議論をいただくことになりますけれども、どうかよろしくをお願いします。

まず、この剤のプロファイルから見てどうかという、そのサイエンティフィックエビデンスのところと、あと、うちで要求すべきものは何年から、どういうパターンだったならばその試験は受け付けなくて、それは受け付けるとするのかということ。これはこちら側の問題なのかもしれないのですけれども、まず、サイエンティフィックエビデンスとして御判断いただけるか、いただけないかということだけでも、この部会で御議論いただけるとありがたいと思います。

○松本座長

この部会というのは、今日、今ということですか。

○吉田（緑）委員

今日です。

○松本座長

今の吉田親委員からのお話で、結局この剤の毒性プロファイルを十分認識した上で、もちろん試験系は古いのですけれども、それをもって評価ができるかどうかという点です。それともう一つ、前後するといけないかもしれませんが、事務局から、資料については一度確認をまずしてはどうかということがあって、それは確認していただいたらいいと思うのですが、評価可能かどうかという点についてはどうでしょうか。山本先生、どうお考えでしょうか。

○山本専門委員

このところのデータからいろいろなADIが変わるとか、そういうことはないというのは明らかなのです。でも、だからいいのかと。さっきからずっと考えていて、だからいいは、いいのだろうなど。でも、ウサギを使ったものはこれしかない。親とか子とかではなくて、ウサギを使ったものはこれしかなくて、用量設定がどうなっているかというのもきちんと書いていないし、なぜこの用量であったかというところもちょっとわかりづらかったのですが、でも、私の一言でそれが変わってしまうのも困るのです。

特に、ラットを使ったというよりはウサギを使った試験から、農薬のどのような働き方がわかるかというところと全然わからないので、これまで皆さんが御議論してこられたものの内容がここでどう変わるかというのもわかりません。基本的にデータが少ないので、合致するかどうかを判断するのもなかなか難しいかと思えます。あまり死んでしまったり、ちゃんと育たなかったりしているというところの問題なのですが、それでもいいのだと私は思

わないですけれども、全体的にしようがないよというところなので、あくまで私見と書かれています。決められたものがあればやらなくてはいけないのではないかというのが、基本的な私の思いです。

昔から続いていて、以前申請されて、例えば適用を広げるときにまた申請されたのであれば、それはしようがないぞというのは理解できます。でも、ほかの国ではこれでオーケーなので、そこを鑑みて、いいんだよというふうに言うのが今回は適正であろうという皆さんの御判断であれば、それはそれで、そんなものかというふうに思います。

○松本座長

なかなかこれをまとめるのは難しいのですけれども、44ページの【事務局より】の質問で今思ったのは、投与期間とか最高用量の設定、ほかにもあるのでしょうかけれども、ガイドラインに即していないので、扱いについて検討くださいという質問なのですね。これに対して、今日は桑形先生が御欠席なので、どういうふうに受け取ったかというのがわからないのですけれども、ガイドラインが古いもので、新しいものでないといけないとするかとか、今出てきた問題をもう一度桑形先生にも、こういう議論を今日したことをお伝えして、その上でこの評価はどうなりますかと、もう一度検討いただくというようなことはぐあいが悪いですか。あくまでもここで。

○山本専門委員

そうすると多分、これでオーケーだという形になると思うのですけれども、では、これまで新規に申請されてきたものたちがきちんと試験していたのに、いいのかという話にも。でも、新規申請のときは本当に完全に新しいものを出しているときなのでそうかもしれませんけれども、それはここの部会の話ではなくて、全体的な食品安全委員会としてどうなるかというほうが私は聞きたいと思っているのです。

もちろん、こういうふうに意見があって、発生毒性関係の先生方が、そんなことはないよ、EPAが認めている当時のガイドラインに沿ったものであればそれでいいよと皆さんがおっしゃるのであれば、それはいいのですが、ここの委員会の私の意見だけでどうこうというのではなくて、皆さんがどうお考えなのかというのが実は私は聞きたいところであります。

○吉田（緑）委員

例えばこれを参考資料に落としたとしても、もしこのウサギの試験の100 mg/kgまで何も起きていなければ、恐らく投与を続けたとしても起きないだろうと思うのですけれども、100 mg/kgというのは結構リーサルなドーズですね。リーサルというか、多分これは貧血のようなことが起きているのだらうと思われまます。

もう一点は、今回、最小毒性量であるというような試験も幾つかありますので、山本先生の御判断だけで全てが決まるなんてことは申し上げませんので、ほかの先生方の率直な御意見も伺って、桑形先生に確認することもまだあるでしょうから、まず先生方の御意見をいかがでしょうか。

○松本座長

義澤先生、どうですか。

○義澤座長代理

新規という立場からは、私は今のガイドラインに沿って提出してくるべきだと思います。似たような剤が今度出てきた場合に、同じようなことが起こる可能性があるのではないかと懸念します。

それともう一つ、ウサギの投与期間が10日間短いのですね。そこは非常に気になるところです。生殖毒性の専門家ではないので、どの程度影響が出るか判断できないのですけれども、これも私として個人的な意見ですが、今のガイドラインに沿ったデータを提出いただくのがいいと思いました。ほかの先生方もお願いします。

○松本座長

久野先生、いかがでしょうか。

○久野専門委員

エキスパートジャッジが必要な箇所、やはり生殖毒性のエキスパートではないので、ちょっと難しいかなという感じですね。すみません。

○山本専門委員

ほかの部会の先生たちにお聞きすると、エキスパートジャッジをして、多分大丈夫だろうというお返事をなさる内容だと思います。だけれども、いいのかなという、やはりそこにこだわりたいです。決まりがあるのにどうしてやらないのだというところが、そのところが、ここまではオーケーで、ここまではだめというところの境界線が私には理解できないところがあるので、もちろんこの剤は外国でも既に申請されているからという大前提で、だからいいのですよというふうに判断しましたと、きつとなるのかな。認めるとするならば、ほかの国では既に申請されていて、そのときに使用された当時のガイドラインに合致していて問題なしと言われたので、だから今回もこの委員会ではそれを問題なしとしたというのをやるとしたらつけるしかないですよ。それでいいのだったらそれでいいと思います。

○松本座長

何か答えなければいけないので。先ほど吉田先生がちょっと触れられたと思うのですけれども、結局、例えば(3)のウサギの試験で言うと、NOAELは母動物で20 mg/kg、胎児で100 mg/kgだという、すごくNOAELの高いところで毒性がないので、繁殖性まで言えるのかどうかわかりませんが、発生毒性に及ぼす影響としては、この剤の後でADIを求めるところに行くのですけれども、用量からすると結構高いところであるというのは事実だ。もちろん、私も発生毒性のことはよくわかりませんが、そういう見方があるのは事実だと思います。

ということで、どうでしょうか。

○吉田（緑）委員

でも、少なくとも既存のテストガイドラインの一番大切な投与期間を満たしていないことは確実ですので、そこはきちんと記載して、これは評価する資料として、NOAELを求めるようなものに使えるかどうかということは考えないといけないと思うのです。今、松本座長がおっしゃったように、それでもこの剤の全体のプロファイルからいってこうなので、ここのところ足りないのは非常に腹立たしいけれども、何とか評価可能としたというようなことをちゃんと書き込むべきだと思うのです。書き込まないと後の人がわかりませんよね。では、これでいいのだというふうに、私たちはこの部会で一生懸命、今回のように山本先生が言ってくださって、先生方が意見をおっしゃって、もし使うとしたらならば、この試験を参考資料に落とすかどうか。半分しか投与期間を満たしていないので、これを今のテストガイドラインとして使うのは難しいのかもしれないのですが、毒性プロファイルから見て、これを見るのは催奇のためというのが一番の目的ですから、催奇形性からしてそういうことは何とかカバーできる、あるいは追加係数を掛けるとか、そういうことで何とかこの提出された評価資料だけで追加をすることなくできるかどうかということ、まず先生方に次は御判断いただいてからなのではないでしょうか。

○松本座長

どうまとめましょうかね。せつかく専門の先生が2人いらっしゃるの、私の考えとしては、やはり2人の先生に今の話を伝えていただいて、そういう同じベースのもとで。桑形先生からも山本先生からももちろん意見をいただいていますけれども、今のような議論を考えた上でいただいたことなのかどうかというのは私にはわからないので、こういう議論があったのだけれども、それを踏まえて、その点でこの評価書が大丈夫かというところを、この委員会としてもう一度確認させていただきたいと思うのです。

○山本専門委員

私と桑形先生でいろいろお話をするのは全然構わないと思うのですが、もう一度お聞きしたいのですけれども、これだけガイドラインに沿っていないものをここに掲載してもいいのですかというのは、私の個人的な意見ではなくて、これをちゃんとした投与期間やったからもっと害があるかどうかは、やってみないとわかりません。それほどないかもしれませんが、やったよということがないと、認可したりすることはできないのではないかと私は思っています。でも、いいのか。でも、基本的には参考資料にしかならないと思うのです。参考資料にしかなくなくて、1番目と2番目のデータがあれば大丈夫なものなのか。それもよくわからないのです。

○横山課長補佐

この調査会では、このデータの中身で催奇形性が判断できるか、ADI若しくは急性参照用量が設定できるかという中身でまず御審議いただいてもよろしいでしょうか。その上で、もしそういった御懸念があるということは、この剤を仮に評価できると御判断いただいた場合に幹事会に回りますので、この部会ではそういう議論がありましたということを報告しつつ、幹事会の意見ももらうということではできると思います。まずはこの条件でやられ

た試験で本当に奇形がもう絶対これ以上起きない。絶対は無理ですね。すみません。ある程度、この試験で読んでよいと思う、若しくはこの投与期間では、この投与期間が終わった後にこれこれという変化が起きることが知られていて、ここがカバーできていないのではないかと、何かそういった御意見があればいただきつつ、中身でまずは見ていただければと思うのです。その際に、今日は桑形先生が御欠席ですし、桑形先生の御意見はそういった観点ではなくて、当時のガイドラインに合っているからいいと思ったということで、若干ここでの議論とは違う観点からの御意見ですので、再度、技術的な観点で御意見を頂戴できないかということで御意見いただきつつ、確認するということがいかがでしょうか。

○松本座長

よろしいですか。今、事務局から適切に解説いただいたのですけれども、そういうことで、もう一度再確認させていただくということで進めていただいて、今日の生殖発生毒性試験についてはここまでにさせていただこうと思います。

○山本専門委員

はい。

○横山課長補佐

仮に桑形先生と御相談していく過程で、申請者に聞いてほしいとかそういったことがありましたら、座長に御相談しつつ、また事務局のほうで処理、対応するということがよろしいでしょうか。

○松本座長

それでよろしいですね。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

そのように進めていただければと思います。よろしく願いいたします。

それでは、次に、遺伝毒性試験に移ってください。

○藤井専門職

それでは、45ページ、2行目からお願いいたします。13. 遺伝毒性試験でございます。試験結果は表31に示されているとおり、全て陰性でございました。

46ページ、2行目から【事務局より】として1点お伺いさせていただいておりました。*in vivo*の染色体異常試験につきまして、ガイドラインを一部満たさないのではないかと考えられる部分がございますので、その評価可能性についてお伺いしていただきましたところ、増村先生、若栗先生、いずれも評価資料として扱ってよいというコメントをいただいております。

また、若栗先生からは、遺伝子突然変異試験に関して一部、ドシエの中で2連のうち評価できなかったという記載のある試験があったのですけれども、試験自体の評価は可能と考えますというコメントもいただいております。

また、染色体異常試験に関して、ドシエの記載の修正をいただいておりますので、これは先ほどと同じようにまたタイミングを見て、申請者のほうにその旨お伝えできればと考えております。

遺伝毒性試験については以上でございます。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございます。

45ページからですけれども、まず1つは【事務局より】ということで、これもガイドラインからすると満たしていないところがあるので、評価資料として取り扱っていいかということになります。

増村先生、いかがでしょうか。

○増村専門委員

こちらは若栗先生の御意見とも同じだと思いますけれども、結論としては、評価資料として扱っていいと思います。私の追加のコメントとしては、*in vivo*の試験が2つありまして、もう片方が腹腔内投与ですから、こちらの試験が経口投与なので、残しておいていただいたほうがいいかなというコメントを別につけさせていただきました。

それ以外のドシエの修正点等についても、若栗先生の御指摘どおりだと思いますので、結論としては全ての試験が陰性ですので、遺伝毒性につきましては問題ないと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

遺伝毒性については評価ができるし、陰性ということでもいいのではないかと考えてございます。それ以外には、もうよろしいでしょうか。

○増村専門委員

はい。

○松本座長

それでは、次に、その他試験のほうをお願いします。

○藤井専門職

47ページ、2行目から14. その他の試験でございます。

まず(1)として、ラットを用いたメトヘモグロビンに対する影響検討試験が実施されております。本試験については、17日間混餌投与によるメトヘモグロビンに対する影響検討がなされております。結果については、47ページ下の表33から示しております。

22行目、山手先生からです。7行目の網かけの部分、本試験については血液学的検査が行われておりますけれども、これらの項目にはメトヘモグロビンと関連した変化がなかったとの記載は必要ないでしょうかというコメントをいただいております。このことに関しては、20行目後半から事務局案として「その他の血液学的検査値に影響は認められなかった」という一文を記載しておりますので、この記載で問題がないか、改めて御確認をいただければと思います。

48ページ、5行目から本試験に関して【事務局より】として2点お伺いをさせていただいておりました。

まず①でございます。300 ppm投与群の雄、これは投与14日の結果によるものですが、ドシエの記載と報告書の記載に齟齬がございまして、評価書案では報告書に沿って記載いたしましたというところ、いずれの先生方からも、承知しましたという回答をいただいております。

また、②として500 ppm投与群で投与1日後にメトヘモグロビンの増加が認められておまして、事務局案ではこれをARfDのエンドポイントとしておりました。このことについて松本先生と平林先生からは、対照群の値、また、個体別の値でもその範囲内におさまるところもあって、ARfDのエンドポイントにはならないと思いますというコメントをいただいております。一方、山手先生、義澤先生、久野先生からは、事務局案に同意しますというコメントをいただいているところでございます。

あと、表33の中で2か所、事務局案の記載の誤りがございましたので、御紹介させていただきたいと思っております。まず、300 ppm投与群の雌の回復期間の4日のところ、括弧書きで5.8となっているところでございますけれども、これは58の誤りでございました。

それと、700 ppm投与群の雌の投与期間14日のところ、括弧書きの中で5.38とあると思うのですが、こちらは538の誤りでございました。申し訳ございません。

次に、49ページをお願いいたします。2行目からイヌを用いたメトヘモグロビンに対する影響検討試験でございます。こちらの結果としましては、600 ppm投与群の雌でメトヘモグロビンの有意な増加、これは投与1週以降に認められております。

このことに関して、17行目から【事務局より】としてお伺いをさせていただいております。この600 ppm投与群の雄の1例と雌の2例で、投与1週で血液学的検査でメトヘモグロビンの増加が認められておりましたけれども、変化としては程度が僅かであり、他の血液学的検査項目に影響が認められないことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということについて、いずれの先生方からも事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

50ページ、2行目からラットを用いた精巣毒性メカニズム試験でございます。この試験結果として、血漿中ホルモン濃度は表35に示されているとおりでございます。

めくっていただいて、この試験に関して、義澤先生、山本先生からそれぞれコメントを頂戴しております。まず、義澤先生から、精巣間細胞腫の発生メカニズムに関する考察が、ドシエ及び報告書のどこにも記載されておりませんでした。記載できなかったのだと思いますという旨のコメントでございます。

また、山本先生から、本試験によって何が解明されたのか、されなかったのかについて評価書中に記載が必要ではないでしょうかという旨のコメントをいただいております。例えばとして、ドシエの5-371ページに記載されている結論を引用してはいかがでしょうかというコメントをいただいております。

その他の試験については以上となります。御検討のほどよろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。

その他試験ですけれども、この剤の一つの毒性のエンドポイントのメトヘモグロビンに関する確認の試験が行われています。1番目はラットのメトヘモグロビンの試験でして、まず、山手先生から、関連した変化がなかったと書いたほうがいいのではないかということなのですが、今、事務局から御説明があったように、20～21行目、この文章の最後ですけれども「その他の血液学的検査値に影響は認められなかった」と書いてあるので、これはこれでいいのではないかと私は思います。

それから、48ページに【事務局より】という問いかけが2つありまして、1つは数値の記載修正ということで、これはこれでよろしいかと思えます。

2番目に、500 ppmで認められた投与1日後のメトヘモグロビンの有意な増加について、先生方、有意な増加なので影響としたらどうかということなのですが、松本のところに書きましたが、個別の表を見ていきますと、どうもこの測定法では2とか1.9というのが結構出てきて、ここにある平均が1.2というのはどう見ても有意といえますか、意味のある変化ではないと私と平林先生は判断したので、急性参照用量のエンドポイントにはならないという意見を書かせていただきました。

ここでちょっと、この点のばらつきについて説明させていただきますと、この測定法はきっとオートアナライザーで測定するための方法で、簡易法といえますか、市販のキットで測っているのですね。メトヘモグロビンの量を測ることなので、現在精度が高い方法はといえますと幾つかある中で、マロイ・エベリン法という測定方法があるのです。このマロイ・エベリン法というのは私自身も測定したことがあるのですが、ラットで1%を超えないのです。平均0.75%ぐらいで、1%を超えるとこれはもう異常という判断のできる非常に精度の高い方法なのです。実は、この方法をもう少し調べてみたら、最近のヒトの臨床検査領域のテキストに、メトヘモグロビンを測る必要があるのであれば、簡易法ではなくて、今、私が言いましたマロイ・エベリン法で測定すべきだと書いてあります。この方法で測定して、ヒトの場合でも1.5%を超えたら、それは何らかの酸化剤の暴露を疑うべきだと、そこまで書いてありました。

つまり、私が言いたいのは、せっかくちゃんと測れる方法があるのに、どうしてこの剤はメトヘモグロビンが一つのメルクマールになる試験であるのに、ちゃんとした方法で測らなかったのだろうかというのが、私は非常に疑問に思うのです。ちょっと余計なことを言いましたが、多分、測定法のことだけばらつきがあって、はっきりした有意差となって出てこないということがこのデータの裏側にあるのだなと思っていますので、その点の説明をさせていただきました。

ということで、戻りますけれども、メトヘモグロビンのラットの値は急性参照用量の根拠にはならないと思いますので、そうさせていただきたいと思うのですが、義澤先生、久

野先生、よろしいでしょうか。

○義澤座長代理

了解です。

○松本座長

次が(2)のイヌのメトヘモグロビンに関する試験ですけれども、これも見ていきまして、本当に変化が僅かであるので、急性参照用量のエンドポイントにしなかったという事務局案について、全員の先生から、エンドポイントにしないでいいというお返事をいただいています。これはこれでいいと思います。

それから(3)の精巢毒性のメカニズム試験についてですけれども、この試験について、発生メカニズムの考察がドシエにもないという点と、この試験で何がわかったのか、もうちょっとははっきりすべきだという山本先生からの御意見があるのですが、まず義澤先生、この点についてはどうでしょうか。

○義澤座長代理

ここに書いたように、記載できなかったと思うのです。ただ、山本先生の御指摘どおり、この試験の結論として、結論は出ていないのですけれども、書いておけばいいのではないかなと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

山本先生、いかがでしょうか。

○山本専門委員

ドシエにわからなかったと書いてあるから、わからなかったと書いたらいいと思います。何のためにやったのかなと、よく読んでも理解できなかったのですけれども、ただ結果を書くだけではなくて、メカニズムを解明しようと思ったけれどもできなかったのだと思うのです。なので、関連性は証明できなかったということを書いたらどうでしょうか。

○松本座長

ラットにおける精巣間細胞腫の発生について、各種のホルモンを測定したが、明らかな原因というか要因はわからなかったと、そういうことを書くということでしょうか。

○山本専門委員

フルタミドを投与していますから、アンドロゲンレセプターをブロックして同じような状況が起きるかと思ったら起きなかったので、多分スタートがちょっと違っているのではないかと思います。それはそれとして、内分泌関係がくしゃくしゃになって、それがうまくいくかなと思ったのではないかと思うのです。でも、投与するととても小さくなってしまう。フルタミドは体重も減らないのに、これを投与すると体重も減るし、クリアな結果が出ていなくて解明できていないと思いますので、解明できなかったと書くのもなんなので、ドシエには私がここに記載したようなことが書いてあるので、不明だったと書くのかなと。書かなくても、本当はこの試験は要らないのではないかと思うのですけれども、

それはだめなので。

○松本座長

メカニズム試験というか、調べたけれどもわからなかったということを最後に追記するということによろしいですか。

はい。

○吉田（緑）委員

この肝細胞のラットで言われているのは、一般的にはLHが一番トリガーだということなので、LHが上がるメカニズムではないということは、少なくともしっかり書かないといけないということですね。

ただ、50ページの18行目からあるのは、これは本剤を投与した群ですね。それで精巣上体、凝固腺等の重量の減少等が認められているということは、90日では明らかにはならなかったけれども、非常に高用量で何らかの精巣への影響が出るということです。これをもう一個書かないといけない。ですから、LHの変化もなく、メカニズムはわからなかったことが1点。もう一つは、非常に高用量ではあるが、精巣への影響が確認されたということを書かなくてはいけないのではないかと思うのですが、私は雌が専門なので、よろしいですか。

○松本座長

義澤先生も。

○義澤座長代理

おっしゃるとおりです。結論はそれを書いておいたほうがいいと思います。

○松本座長

事務局、今のまとめ方でよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

この後、宿題が1つあるので、先にそちらを済ませましょうか。動物代謝のところ、先ほど考えてくださいという宿題がありましたので、中島先生から、よろしく願います。

○中島専門委員

先ほど吉田先生から御質問いただいた件で、代謝物Aの取り扱いのことだと思うのですが、ピンクの冊子の最後のページに代謝パスウェイがありますので、そちらを御覧いただきながら、2つの代謝パスウェイで、まず1つ目は、四角で囲ってあるプロパニルから左下のほうにF、G、Hなどがありますのが酸化のほうの経路です。プロパニルからアミド結合の解離でAの代謝物が右側にできるのですがけれども、ラットを見てみますと、どちらかといえばアミド結合の解離よりも酸化代謝物のほうが多くできているような感じが

しますが、ヤギとニワトリですと、13ページ、14ページの表を見ていますが、A自身の量はあまり多くないのですけれども、Aからさらに代謝されたN、Aがアセチル化されてできるNの代謝物だと、ほかにもMですとか、ほかの代謝物が見えていますので、ヤギとかニワトリですとこちら側、Aができるほうもできるけれども、Aからのさらなる代謝も早くて、分解されていると思われます。お答えになっていますでしょうか。

○吉田（緑）委員

今回、代謝物Aというのは有名な溶血性貧血を起こす物質なのですが、これが溶血性を起こしているメーンのメタボライトなのでしょうか。ほかにはその可能性はありますか。

○中島専門委員

毒性でちょっと気になる代謝物としては、Aから代謝経路を御覧いただいて、例えばWのヒドロキシルアミン体ができているのがあるのですけれども、これが毒性にかかわるといのがよくあるもので、例えば先ほどのメトヘモグロビン血症ですとかも、芳香族のアリルアミンの水酸化体がメトヘモグロビン血症の原因になるというのもありますので、このあたりが毒性にかかわっているのかなというのは感じられます。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。そこがどうしても、AからWの系が恐らく今回の溶血性貧血の中心だろうという、なるほど。Wですか。ありがとうございます。

○松本座長

ありがとうございました。

そうしますと、まだ宿題になっているのが、血液の取り扱いのことはこの後考えるということと、もう一つは、一番大きな発生毒性のところはどうするかというのが残ったのですけれども、血液の部分は文章を考えればいいとして、今日のところはここまでとさせていただいて、発生毒性の部分の決着をつけてから、あわせてADIの評価と急性参照用量の評価をする。そういう進め方ということによろしいですかね。これは先生方に聞くのでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございます。では、そのようにさせていただこうと思います。

以上でよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

あと、血液の文章のところなのですが、今日の御議論を伺ってしまして、机上配付資料に書いてある要素のうち、年代の古い試験というのはちょっと別の話かと思いますので、これは削除で、統計学的有意差のほか、変化の程度、無処置対照群の検査値、値の

ばらつき、組織変化等の関連する所見の有無、それと何らかの変化等の関連する所見の有無を考慮してというのが大きなところかと思うのですけれども、まずは素案を作ってみますので、また御確認をお願いしてもよろしいでしょうか。

○松本座長

わかりました。よろしくお願いいたします。

今、御説明いただいた内容で、メトヘモグロビンのところは説明できると私は思いますので、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

すみません。それともう一点なのですけれども、47ページのメトヘモグロビンに対する影響検討試験のラットの試験で、投与1日から有意差がつくような変化があつて、急性参照用量のエンドポイントに採用しなかったのも、その理由を書いてみる必要はないかなと思ひまして、測定法とそのばらつきからしてそんなに1日目の変化は程度が大きいとは思えなかったからというような内容を伺ったのですが、いかがでしょうか。

○松本座長

私はそれでいいと思うのですけれども、何か具合が悪いですか。

○吉田（緑）委員

松本先生としては、投与の影響が出ているという用量は47ページの表33ですね。違いましたか。

○松本座長

そうです。

○吉田（緑）委員

それで、500ぐらいになると結構、投与期間が延長するにつれ、上がってきますよね。この試験の結果としては、それが1点。

あともう一点は、急性参照用量の設定に絡んで、今、事務局が説明されたように対照群の範囲内の毒性学的意義は低いというポイントと2つのポイントを書き込んでいただくということですか。この試験そのものは急性参照用量のためにやったものではないですよ。だから、この試験での結果と、それから急性参照用量をこの試験からなぜ導き出さなかったかという理由と2つ書き込んでいただくということですね。300以上で影響は出た。これは書いてありますね。でも、急性参照用量は松本先生の②の文章の最後の行に書いてあるのが理由ということですね。

○松本座長

それと、この表を皆さん開いていただいたと思うので、数字をそのまま受け入れたとしても、例えば雌の500で、1日目が1.0、5日目が2.3、7日目が2.6、14日投与しても3.3、この上がり方というのは非常に弱いですね。なので、恐らく1日目では出ないのだろうなということも考えました。メトヘモグロビンが明らかに出るのだったら、もっと上がっていくと思います。ラットの3%、5%ぐらいのヘモグロビンだと、多分、眼を見たり尻尾や

手のひらを見ても、色が変わったというのは、チアノーゼはわからないと思います。

○吉田（緑）委員

しつこいですが、そうしますと、47ページの18行目にある300 ppm以上で、これだとクリアにメトヘモグロビンが上がっているよみみたいな表現になっているのですが、ここはぜひ松本先生のアドバイスをいただければ。

○松本座長

でも、ここから明らかに上がっているというのは、それはそれでいいと思いますけれども。

○吉田（緑）委員

今、松本先生がおっしゃるのは、軽度なというのを使っていいかどうかわからないのですけれども、どうなのでしょう。

○松本座長

明らかな上昇という言葉を使うか、明らかだけれども軽度と加えるか、どちらかだと思うのですけれども、用量が500だと40 mg/kgか。難しいな。でも、ここに書いてあるのは、対照群に比べて高値であったと。違う、ごめんなさい。投与期間に相関したメトヘモグロビンの有意な増加が認められたというこの表現で私はいいと思うのですけれども、だめでしょうかね。

○義澤座長代理

それは300 ppmの14日間で大きく動いていますからね。投与期間に相関した変化というのは、これで正しい表現だろうと思うのですが、吉田先生が言われているのは1日目の変化の話を言われているのですね。

○吉田（緑）委員

1日目の変化を、例えば300がもしクリアであれば、ものすごくドラスチックな変化であれば、また考え方も違いますし、どうもこの剤の全体を通して平林先生と松本先生の意見は一致していて、あまりそう強いものではないですよというのがお二人のコメントとして繰り返し出てくるので、そういうことを書き込んでいただくと、次のときに、どちらかというと有意差があるのととるというのを基本としているものですから、ここはメカニズム試験ですし、少しフレキシビリティは高い部分だと思いますので、もう一言書いていただけるとありがたいと思います。

○松本座長

では、文章をこの後考えさせてください。ただ、先ほど私は、簡易法だからということで、もっとちゃんと測れる方法があるのという御説明をしたのですけれども、簡易法である限り、こういうデータはずっと出てくると私は思うのです。だから、評価はすごく難しいなと正直思います。

ただ、その他試験の（1）に限っては、幾つものコントロールのデータが出てくるので、それはそれとして見るができるというメリットがあるのですけれども、単にコントロ

ールが1個で処置群が2群とかとなってくると、これは苦しいですね。だから、これは泣き言ですけども、メトヘモグロビンが一つのエンドポイントになることは明らかなのに、どうしてちゃんと測らないのだろうというのが私の率直な感じですけども、文章を考えます。すみません。

宿題ばかりになってしまいましたけれども、そうしましたら、事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、今日御審議いただいた内容の部分の評価書案を整えて、再度先生方にお送りしつつ、桑形先生にも御意見を伺いつつということを進めさせてください。

はい。

○中島専門委員

先ほど代謝パスウェイを見ていて気になったので確認していただきたいのですが、代謝パスウェイのWからRができるところのパスウェイが、オリジナルの資料ではなくて、申請者が一部改変されたことで追加されているような感じがするのです。ここが私はよくわからなかったもので、可能でしたら申請者に聞いていただけるとありがたいです。すみません。

○松本座長

今の確認の件、よろしくをお願いします。

○横山課長補佐

ほかに腫瘍性病変の検査数の確認もいたしますが、次にADIとか急性参照用量を設定いただくに当たって確認しておくべきことがあれば、評価書をお送りした際でも結構ですので、また御教示いただければと思います。

○松本座長

ということですので、必要な場合は要求してください。

それでは、引き続き、日程でしょうか。

○横山課長補佐

日程です。本部会については、次回は8月6日月曜日、幹事会につきましては、7月12日木曜日、8月2日木曜日の開催を予定しております。間が短くてすみません。どうぞよろしくをお願いいたします。

○松本座長

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上